

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

NATHALIA LUISA CARLOS FERREIRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
SERGIPE**

ARACAJU
2019

NATHALIA LUISA CARLOS FERREIRA

**PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE
PACIENTES COM LEISHMANIOSE VISCERAL
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
SERGIPE**

Monografia apresentada a
Universidade Federal de Sergipe como um
dos pre-requisitos para obtenção do título
de médico

ROQUE PACHECO ALMEIDA

ARACAJU
2019

NATHALIA LUISA CARLOS FERREIRA

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE VISCERAL INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE SERGIPE

Monografia apresentada a Universidade Federal de Sergipe como
exigência parcial para obtenção do título de medico, sob a orientação
do prof. Dr. Roque Pacheco Almeida

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Roque Almeida de Pacheco
Universidade Federal de Sergipe

Maria Luiza Doria Almeida
Universidade Federal de Sergipe

Amélia Maria Ribeiro de Jesus
Universidade Federal de Sergipe

Marcia Estela Lopes da Silva
Universidade Federal de Sergipe

Carlos Rodolfo Tavares de Gois
Universidade Federal de Sergipe

Valeria Maria Prado Barreto
Universidade Federal de Sergipe

Charles Antonio Pires de Godoy
Universidade Federal de Sergipe

A meus pais, João Lucio do Carmo Ferreira e Maria de
Fatima Carlos Ferreira

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a Deus, minha família, meu orientador e a esta Instituição, que de forma tão nobre e importante me auxiliaram nessa grande caminhada.

Sedare dolorem opus divinum est
Hipócrates

RESUMO

A Leishmaniose Visceral é uma doença endêmica da região nordeste brasileira, acometendo cerca de 1500 pessoas somente nesta região todos os anos. Sergipe apresenta-se como um estado notadamente representativo deste montante, contando com 55 casos e 9 mortes somente em 2018 pela doença. Diante disso, é fundamental o estudo das manifestações clínicas do Calazar em contexto regional, comparando as descrições disponíveis na literatura. Este trabalho tem como objetivo apresentar um estudo prospectivo descritivo de uma série de casos de pacientes internados no Hospital Universitário de Sergipe de 2016 a 2018 por Leishmaniose Visceral; descrevendo prevalência dos principais sinais e sintomas da doença e sua resposta ao tratamento medicamentoso. Foram avaliados 53 pacientes internados no HU-UFS, entre 2016 e 2018, com relação à presença de sintomas de febre, astenia, perda de peso, hiporexia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, epistaxe, sangramentos, presença de mucosas hipocoradas, icterícia, edema, ascite e adenomegalia; em vários dias subsequentes a partir do início do tratamento medicamentoso, denominados D0, D7, D14, D21, D30, D60, D90 e D180. Foram excluídos deste estudo pessoas imunodeprimidas por HIV/AIDS ou por uso de medicações imunossupressoras; e a definição diagnóstica foi baseada no teste rápido RK-39 e no resultado positivo de mielograma e/ou cultura de medula óssea.

A partir da avaliação destes 53 pacientes, conclui-se que 68,3% por cento eram do sexo masculino e 31,7% por cento eram do sexo feminino. A idade média dos pacientes internados foi de 28,84 anos. Os sintomas mais prevalentes foram febre, astenia, perda de peso e dor abdominal. A resolutividade da maioria dos sintomas predominou entre o D0 e o D7 transcorridos do início da medicação. O tratamento mais utilizado foi a Anfotericina B lipossomal; e a taxa de letalidade foi de 1,9%.

PALAVRAS-CHAVE: leishmaniose visceral, calazar, *leishmania braziliensis*, zoonose, epidemiologia.

SUMMARY

Visceral Leishmaniasis is an endemic disease in the northeastern Brazilian region, affecting approximately 1500 people in that region only this year. Sergipe presents itself as a state that is notably representative of this amount, counting on 55 cases and 9 deaths only in 2018 due to the disease. In view of this, is fundamental to study the clinical manifestations of Calazar in a regional context, comparing the descriptions available in the literature; with the purpose to better understand the profile of hospitalized patients at the University Hospital. This study allows to present a prospective descriptive study of cases series of patients at the University Hospital of Sergipe from 2016 to 2018 by Visceral Leishmaniasis; describing the main signs prevalence and disease symptoms as well as its remission from certain days after drug treatment. As a methodology, 53 patients were evaluated in the present study between 2016 and 2018, regarding the symptoms' presence of fever, asthenia, weight loss, hyporexia, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, abdominal pain, epistaxis, bleeding, hypocorous mucous membranes, jaundice, edema, ascites and adenomegaly; on days 0,7,21,30,60,90 and 180 subsequent from the start of drug treatment. Patients immunocompromised by HIV / AIDS or using immunosuppressive medications were excluded from the study. The diagnostic definition was based on the RK-39 rapid test and myelogram and / or bone marrow culture. From the evaluation of 53 patients, it was concluded that 68.3% were male and 31.7% were female. The mean age of inpatients was 28.84 years. The most prevalent symptoms were fever, asthenia, weight loss, and abdominal pain. The most symptoms resolution predominated between D0 and D7 after the beginning of the medication. The most commonly used treatment was liposomal amphotericin B; and the letality rate was 1.9%.

KEYWORDS:

Visceral leishmaniosis, calazar, *leishmania braziliensis*, zoonoses, epidemiology.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de Leishmaniose visceral nos países com maior número de casos nas Américas, 2001-2017.....	14
Figura 2. Esquema ilustrativo do ciclo da Leishmaniose Visceral.....	18
Figura 3. Gráfico de evolução dos sintomas apresentados ao longo do tratamento.....	24
Figura 4. Evolução da Febre ao longo do Tratamento.....	25
Figura 5. Evolução da frequência de hepatomegalia ao longo do tratamento.....	26
Figura 6. Evolução da frequência de esplenomegalia ao longo do tratamento.....	26
Figura 7. Evolução da frequência de astenia ao longo do tratamento.....	27
Figura 8. Evolução da frequência de náuseas, vômitos e dor abdominal durante o tratamento..	28
Figura 9. Incidência de Neutropenia Febril nos pacientes.....	28
Figura 10. Presença de Infecção Secundária durante internamento.....	29
Figura 11. Presença de Síndrome Hemofagocítica ao longo do tratamento.....	29
Figura 12. Incidência de Icterícia ao longo do tratamento.....	30
Figura 13. Presença de anemia ao longo da avaliação	32
Figura 14. Incidência de inversão da relação albumina/globulina ao longo da avaliação	33
Figura 15. Incidência de eosinopenia <i>versus</i> eosinofilia ao longo da avaliação.....	33
Figura 16. Incidência de leucopenia <i>versus</i> leucofilia ao longo da avaliação.....	34
Figura 17. Número de buscas prévias aos serviços de saúde.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores associados ao óbito por Leishmaniose Visceral e Nível de Evidência.....	19
Tabela 2. Cronograma do projeto	23
Tabela 3. Número de pacientes que mantiveram sintomas relacionados à doença.....	24
Tabela 4. Número de pacientes que apresentaram achados laboratoriais relevantes.....	31
Tabela 5. Valores médios dos dados laboratoriais relevantes dos pacientes em cada dia de avaliação.....	31
Tabela 6. Valores dos desvios padrão dos dados laboratoriais relevantes em cada dia de avaliação.....	31
Tabela 7. Número de pacientes que realizaram cada modalidade medicamentosa.....	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
	2.1- História da doença	
	2.2- Epidemiologia	
	2.3- Etiologia	
	2.4- Transmissão e patogenia	
	2.5- Sinais e Sintomas	
	2.6- Diagnóstico	
3	OBJETIVOS.....	21
	3.1- Objetivos gerais	
	3.2- Objetivos específicos	
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
5	RESULTADOS.....	23
6	DISCUSSÃO	35
7	CONCLUSÕES E JUSTIFICATIVA.....	43
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
9	APÊNDICE.....	49

1 INTRODUÇÃO

Segundo Medina e Colorado (2017), a Leishmaniose Visceral (LV) representa um espectro de doenças provocadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, do complexo *Leishmania donovani*, apresentando-se como uma enfermidade de caráter mundial estimado em cerca de 500.000 novos casos registrados anualmente.

De acordo com o Manual do Ministério da Saúde (2013), a doença pode se apresentar desde formas subclínicas até a forma sintomática com características clínicas bem definidas; como hepatoesplenomegalia, febre prolongada, perda de peso, anemia, pancitopenia, linfadenomegalia e presença de parasitos em abundância em diversos órgãos, como na medula óssea, fígado e baço.

Apesar de a LV apresentar-se como uma doença conhecida e muito estudada nos países subdesenvolvidos, é necessário descrever o perfil epidemiológico e clínico singular de cada região para entender não somente os aspectos gerais da patologia, mas também suas peculiaridades de acordo com cada população. Afinal, apesar de o estado de Sergipe configurar-se como estado endêmico da doença, é clara a demora no diagnóstico pelo desconhecimento dos sinais e sintomas e pela dificuldade no diagnóstico diferencial - levando o paciente a procurar mais de 2 serviços de saúde até chegar-se ao diagnóstico correto, conforme mostra este trabalho.

Dessa forma, é imprescindível questionar quais as peculiaridades da doença nos pacientes internados no Hospital Universitário, no intuito de descobrir se os sintomas e complicações da Leishmaniose se apresentam da mesma forma que em outras localidades, bem como determinar as formas de tratamento mais utilizadas e qual o tempo de remissão da doença. Esse estudo também tem como objetivo fornecer dados plausíveis para futuras análises locais que visem diagnóstico e tratamento mais rápidos e eficazes, beneficiando pacientes e instituição.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História da Doença

Segundo Steverding (2017), a existência de espécies semelhantes a *Leishmania* foi descoberta em fósseis de probóscides da fêmea da espécie *Palaeomyia burmitis* e *Lutzomyia adiketis*, datadas do período cretáceo e paleolítico; respectivamente. Ainda no período paleolítico, a presença de formas amastigotas, promastigotas e paramastigotas do parasita já indicava que haviam hospedeiros vertebrados no ciclo da doença, datados da época oligocênica da era Cenozóica, compreendendo cerca de 20 a 30 milhões de anos atrás.

A origem geográfica do protozoário *Leishmania* é controversa, já que nesse período- que compreende a era Mesozóica- o planeta ainda não tinha sua divisão continental, situação descrita como “Pangeia”.

Já na idade antiga, um estudo paleoparasitológico por Lanotte (1993), revelou presença de DNA mitocondrial de Leishmaniose em quatro espécies de múmias egípcias na época do Novo Império, há cerca de 1500 anos a.C. Estudos com o material genético encontrado demonstraram a origem da espécie *Leishmania Donovanii*.

Já na Idade Média, relatos precisos do filósofo persa Avicenna denotam o desenvolvimento da doença no século 11, na região que abriga hoje o Iraque. Na mesma época, estudos em corpos que datam da era pré-Colombiana, na América do Sul, descrevem genes da *Leishmania* em São Pedro do Atacama, no Chile, sugerindo migração dos povos de terras baixas para essa região, disseminando a doença.

Em 1832, Willian Twinnig descreveu um quadro presente em indianos da região de Bengal que consistia em baço aumentado, febre intermitente, edema de membros inferiores e anemia aguda. Nesse mesmo ano, o cirurgião militar Willian escreveu um livro caracterizando a doença especialmente em sua forma cutânea; descrevendo o aspecto de pele seca e descamativa. Em

1860, o termo “Kala-jwar” ficou amplamente conhecido na região norte do estado de Bengal, na Índia, devido a grave epidemia da doença que se alastrou nessa região. Alguns estudos relatam taxas de letalidade em torno de 30% na época. Desde então, a nomenclatura deu origem ao termo “calazar”, que se refere ao escurecimento da pele que foi observada na maioria dos doentes.

Já no ano de 1903, no Reino Unido, Ronald Ross descreveu a descoberta de Leishman e Donovan de corpos ovóides alocados no baco de pacientes que apresentavam febre e esplenomegalia crônica. Assim, o pesquisador sugeriu que aquela não era uma forma degenerada de tripanossomídeo, como se pensava, mas sim um novo protozoário que causava uma doença compatível com o “kala-azar”, amplamente conhecido há alguns anos. Dessa forma, em 1904, foi cunhado o nome científico do parasita *Leishmania donovani*. Em 1908, foi sugerido por Nicolle *et al* que os principais reservatórios da LV responsáveis pela doença em humanos seriam os cães. No ano de 1931 foram descobertos os flebotomíneos como vetores da doença, e em 1934, Henrique Penna sugeriu a espécie *Lutzomyia longipalpis* como principal mosquito transmissor da LV no Brasil, a partir de investigações nas casas de pacientes doentes.

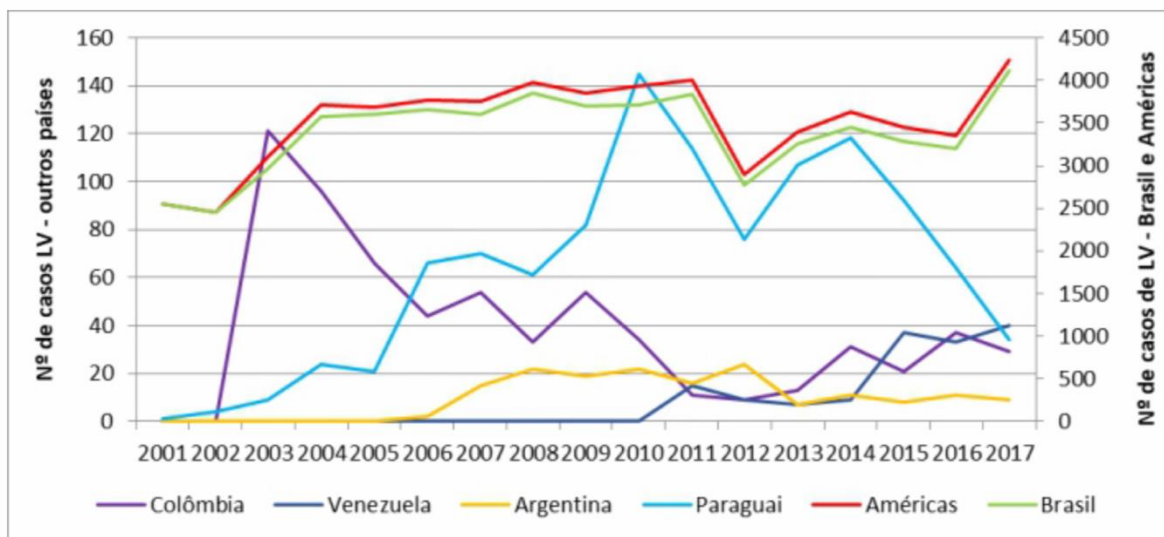
Na década de 1940, introduziu-se o Pentamoniato de n-metilglucamina como tratamento da patologia; porém descobriu-se seus efeitos cardio e nefrotóxicos, além de uma baixa eficácia especialmente em pacientes imunodeprimidos. Dez anos depois, a Anfotericina B começou a ser usada para o tratamento de pacientes que não respondiam de forma adequada ao Glucantime ou desenvolviam efeitos colaterais graves por aquela droga. Entretanto, ainda que usada até hoje, a anfotericina distancia-se muito de uma droga ideal, seja por também causar efeitos colaterais, seja pelo seu alto custo e difícil administração.

2.2 Epidemiologia

Segundo Informe de Leishmaniose da OPAS (Organização Pan-americana da Saúde), de 2019, nas Américas, a LV é endêmica em 12 países, e no período de 2001-2017 foram registrados 59.769 casos novos, resultando em uma média de 3.516 casos por ano. Cerca de 96% (57.582) dos casos foram reportados pelo Brasil; entretanto, países sul americanos como Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela estão entre aqueles com maiores registros de casos, conforme mostra a Figura 1. Por outro lado, alguns países da América Central, como Honduras e

Guatemala que apresentavam anteriormente casos esporádicos de LV, reportaram nos últimos anos um aumento ou um registro anual constante de casos, respectivamente.

Figura 1. Casos de leishmaniose visceral nos países com maior número de casos nas Américas, 2001-2017.



Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados reportados pelos Programas Nacionais de Leishmanioses/Serviços de Vigilância.

Em 2017 foram registrados 4.239 novos casos de LV, o que representa um aumento regional de 26,4% quando comparado a 2016, dado ao aumento de 28% dos casos no Brasil. Além disso, na América Central houve um incremento de casos novos em El Salvador e uma expansão geográfica em Honduras. Por outro lado, houve uma diminuição de 21% e 47% no número de casos na Colômbia e Paraguai, respectivamente.

A incidência de LV nas Américas foi de 5,23 e 0,74 casos por 100.000 habitantes, considerando a população de áreas de transmissão e a população total dos países com ocorrência de casos de LV. Dos países com registro de casos em 2017, a Guatemala apresentou o maior incremento na incidência comparado ao ano anterior. Os casos foram registrados em 9 países, distribuídos em 56 departamentos/estados e 1029 municípios (1 - 409 casos), o que representa uma expansão geográfica da doença.

Segundo dados do Ministério da Saúde, somente em 2016 foram registrados 3200 novos casos de Leishmaniose no Brasil, sendo 47,6% registrados na região nordeste, o mais representativo da doença. Os estados com maior número de casos (mais de 300/ano) foram o Maranhão, Ceará

e a Bahia, além de Minas Gerais. O nordeste também foi a região com maior número de óbitos em 2017, com 167 casos, sendo 8 apenas em Sergipe. A incidência da doença foi de 3,8 casos para cada 100000 pessoas naquela região; e de 2,8/100000 para o presente estado- ambos acima da média de incidência no Brasil, que foi de 2 casos para cada 100000 habitantes.

2.3 Etiologia

A Leishmaniose é causada por protozoários tripanosomídeos, que se configuram como parasitas intracelulares obrigatórios, inserindo-se no sistema fagocítico mononuclear. Na América do Sul predomina a espécie *Leishmania chagasi*, que se encontra na forma amastigota nos tecidos humanos e na forma promastigota quando no tubo digestivo do mosquito; conforme boletim BVSMS (2003).

No Novo Mundo, são reconhecidas oito espécies de Leishmanias responsáveis pela doença no homem, de acordo com Grimaldi, J.R, e colaboradores (1989), pertencentes ao subgênero *Viannia* (V) e *Leishmania* (L):

- 1- "*Leishmania* (V) *braziliensis*" (Vianna, 1911): causa lesões cutâneas e mucosas com ampla distribuição geográfica da América Central ao Norte da Argentina.
- 2- "*Leishmania* (V) *guyanensis*" (Floch, 1954): causa predominantemente lesões cutâneas e ocorre na parte da América do Sul, restrita à Bacia Amazônica;
- 3- "*Leishmania* (V) *panamensis*" (Lainson & Shaw, 1972): causa predominantemente lesões cutâneas, e ocorre na América Central e Costa Pacífica da América do Sul;
- 4- "*Leishmania* (V) *lainsoni*" (Silveira e cols., 1987): causa lesões cutâneas e ocorre no norte do Estado do Pará, na Região Amazônica do Brasil;
- 5- "*Leishmania* (L) *mexicana*" (Biagi, 1953): causa lesões cutâneas e eventualmente difusas (anérgicas) e ocorre no México e América Central;

- 6- "Leishmania (L) amazonensis" (Lainson & Shaw, 1972): causa lesões cutâneas e eventualmente difusas (anérgicas) e ocorre desde a América Central até o norte, nordeste e sudeste da América do Sul;
- 7- "Leishmania (L) venezuelensis" (Bonfante-Garrido, 1980): causa lesões cutâneas e ocorre na Venezuela;
- 8- "Leishmania (L) chagasi"(Cunha & Chagas, 1937): causa a forma visceral com febre, anemia, hepatoesplenomegalia, emagrecimento e ocorre do México ao norte da Argentina, com predomínio no nordeste brasileiro.

As diferentes espécies do gênero *Leishmania* produzem grande variedade de manifestações clínicas que dependem da interação entre a resposta imune do hospedeiro vertebrado e da invasividade, tropismo e patogenicidade deste parasita, conforme afirmado por Wilson & Pearson (1990).

2.4 Transmissão e patogenia

De acordo com Missawa (2011), os agentes transmissores atualmente conhecidos no Brasil são os mosquitos *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo o primeiro encontrado em todas as regiões brasileiras, excetuando-se o Sul. Já a segunda espécie foi catalogada como transmissora apenas no estado do Mato Grosso do Sul.

Inicialmente típicos de matas, os vetores se adaptaram a ambientes rurais e urbanos, ao que a doença tomou grandes proporções epidemiológicas já na década de 1980. Descobriu-se que os mosquitos encontravam-se em regiões peri e intra-domiciliar, especialmente na periferia de grandes centros urbanos e em ambientes com criação de animais (BVSMS,2003)

Conforme Afonso *et all* (2008), a atividade desses mosquitos é vespertina e noturna, sendo o macho não-hematófago, alimentando-se somente de carboidratos encontrados nas seivas de plantas. Já as fêmeas necessitam de sangue para o amadurecimento dos ovos, que dura de 30 a 40 dias. Os insetos tem de 1 a 3 mm de tamanho, e são conhecidos popularmente como

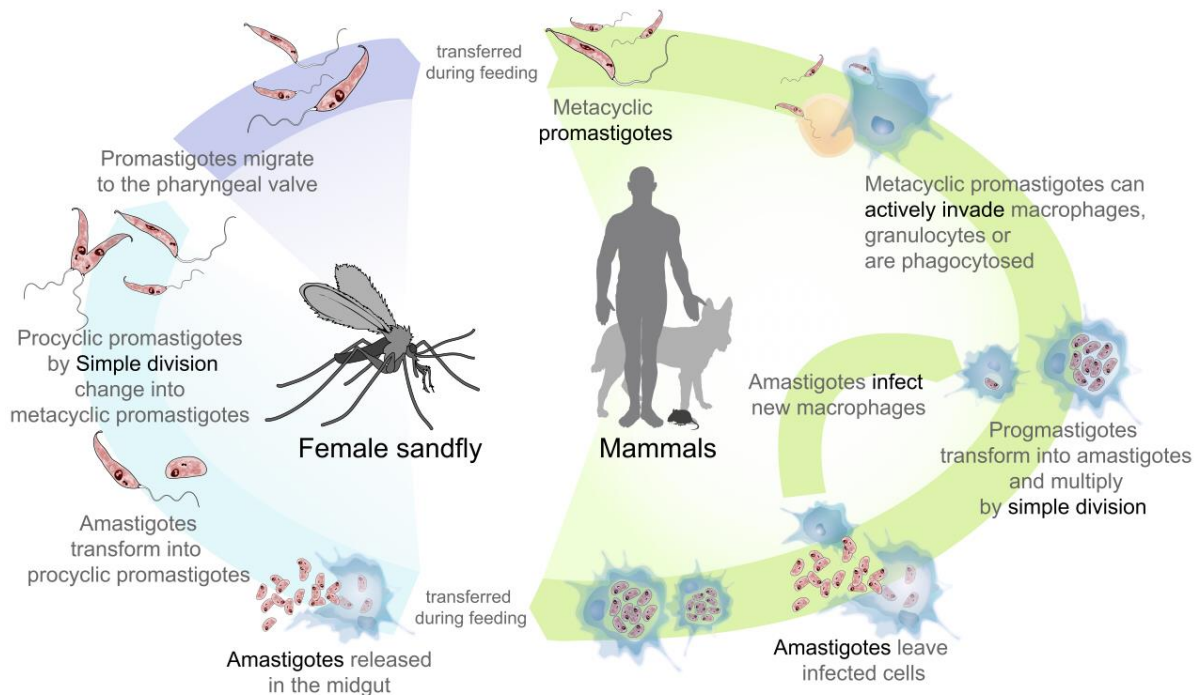
“mosquitos-palha” devido a sua cor mais clara. Na região Norte é também conhecido por “Birigui”.

O cão parece ser a principal fonte de alimentação dos flebotomíneos, que vivem cerca de 20 dias. Quando a fêmea se alimenta de sangue, pode inocular a forma promastigota metacíclica do parasita no hospedeiro, se já tiver se contaminado.

Segundo Fraser(2008), a infecção nos humanos inicia-se com a inoculação da forma promastigota metacíclica, que se desenvolve na faringe do mosquito *Lutzomyia longipalpis* e segue para a corrente sanguínea do hospedeiro, no momento em que o inseto realiza o repasto sanguíneo. A partir daí, essa forma infectante do protozoário *Leishmania* penetra os macrófagos e se multiplica como amastigota, dirigindo-se então a outros macrófagos e a órgãos do sistema imunológico como baço, medula óssea e linfonodos do hospedeiro definitivo vertebrado. O flebotomíneo infecta-se novamente a partir da sucção de sangue contaminado, que libera formas amastigotas no intestino do mosquito, transformando-se então em promastigotas. Estas seguem para a faringe e esôfago do flebotomíneo, originando a forma promastigota metacíclica e reiniciando o ciclo da doença.

A patologia se desenvolve de forma semelhante em outros vertebrados, como marsupiais, roedores, raposas e felinos que fazem o papel de hospedeiro definitivo, assim como o homem. Entretanto, no ambiente urbano, o cão permanece como principal reservatório da doença, visto que o número de animais doentes supera em muito o número de humanos (CLAUDIA et al, 2007).

Figura 2. Esquema ilustrativo do ciclo da Leishmaniose Visceral.



Mariana Ruiz Villarreal, 2011

2.5- Sinais e sintomas

Segundo o Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, os sintomas da fase aguda da doença caracterizam-se especialmente pela tríade: febre inferior a 4 semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia. Frequentemente também é relatado tosse e/ou diarreia. Nos exames laboratoriais, há indicativo de anemia leve (Hemoglobina > 9,0), alteração leve da proporção proteínas totais e frações; acompanhados de VHS elevado. Normalmente, o paciente não apresenta esplenomegalia maior que 5 cm a partir do recorde costal; e é comum que haja procura pelos serviços de saúde devido ao uso de antimicrobianos sem reposta satisfatória.

Em áreas endêmicas, predomina a forma oligossintomática da doença, que se constitui por febre baixa (inferior a 38,5° C), diarreia e/ou tosse e leve hepatoesplenomegalia, acompanhadas de VHS elevado e hipergamaglobulinemia. Essa apresentação da doença tem duração menor que 15 dias e evolui espontaneamente para a cura.

Uma forma mais grave da patologia é composta por um “período de estado” caracterizado por hepatoesplenomegalia acentuada, febre alta e palidez muco-cutânea; além de emagrecimento acentuado e queda do estado geral de saúde. A duração do quadro pode superar dois meses. Aos exames laboratoriais, constata-se anemia, trombocitopenia, leucopenia, aumento de VHS, elevação sérica de ureia e creatinina, bilirrubinas, aminotransferase e inversão da relação albumina/globulina.

Tabela 1- Fatores associados ao óbito por Leishmaniose Visceral e Nível de Evidência

Fatores associados	Nível de evidência (referência)
Idade inferior a 1 ano	B (1)
Idade superior a 40 anos	B (1)
Infecção bacteriana	B (1, 2, 3, 4, 5)
Recidiva ou reativação da LV	D
Presença de diarreia ou vômitos	B (1, 4, 6)
Edema	B (1)
Febre a mais de 60 dias	B (7, 8)
Icterícia	B (1,4)
Fenômenos hemorrágicos	B (1, 5, 9, 10)
Sinais de toxemia	B (1)
Desnutrição grau III (marasmo/kwashiorkor)	C (1, 4)
Comorbidades	B (1, 4)
Leucócitos < 1.000/mm ³ e > 7.000/mm ³	D (1)
Neutrófilos ≤ 500/mm ³	D (3)
Plaquetas < 50.000/mm ³	B (1)
Hemoglobina ≤ 7,0 g/dL	B (1, 4, 7, 9)
Creatinina sérica acima do valor de referência para a idade	D
Atividade de protrombina < 70% ou INR >1,14	D (5)
Bilirrubina acima do valor de referência	B (1, 8)
Enzimas hepáticas (ALT/AST) acima de cinco vezes o maior valor de referência	D (5)
Albumina < 2,5 g/dL	D (7)

Fonte: 1) COSTA, 2007; 2) GUERREIRO et al., 1985; 3) ANDRADE, 1990; 4) SANTOS e COSTA, 2002; 5) QUEIROZ et al., 2004; 6) SEAMAN et al., 1996; 7) ABDELMOULA, 2003; 8) WERNECK et al., 2003; 9) HASHIM et al., 1994; 10) COLLIN, 2004.

A tabela acima (Tabela 1) descreve os fatores associados à gravidade do quadro de Leishmaniose visceral, e são importantes sinais de alerta quanto à vigilância clínica da doença. De acordo com Manual de Manejo clínico da Leishmaniose visceral, publicado pelo Ministério da Saúde em 2014, existem fatores específicos que associam-se ao óbito, sendo considerados, portanto, como critérios de gravidade.

Se não tratada, a doença pode evoluir para seu “estado final”, caracterizado por piora progressiva do estado geral e comprometimento de múltiplos órgãos, levando a hemorragias, icterícia, edema de membros inferiores e desnutrição; caracterizada por alongamento dos cílios, pele seca e unhas e cabelos quebradiços, além de ascite. Nessa fase, o paciente pode evoluir para o óbito especialmente por infecções bacterianas secundárias; sendo as mais comuns: otites, piodermites, infecções respiratórias e do trato urinário.

2.6- Diagnóstico

O diagnóstico da doença se baseia nos sinais e sintomas e nos testes laboratoriais. De acordo com manual de recomendações clínicas para redução da letalidade por LV, de 2011, a suspeição dos casos deve obedecer os seguintes critérios:

- 1- Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área com ocorrência de transmissão de LV.
- 2- Todo indivíduo com febre e esplenomegalia, proveniente de área sem ocorrência de transmissão, desde que descartados os diagnósticos diferenciais mais frequentes na região.

Já a confirmação dos casos clinicamente suspeitos deverá preencher no mínimo um dos seguintes critérios:

- 1- Encontro do parasito nos exames parasitológicos direto ou cultura.
- 2- Reação de imunofluorescência reativa com título de 1:80 ou mais, desde que excluídos outros diagnósticos.
- 3- Testes imunocromatográficos, comumente conhecidos como teste rápido, que utilizam antígenos recombinantes. O mais utilizado no Brasil é o RK-39. Existem também outros tipos de testes que não são muito utilizados, como o RIFI (Imunofluorescência indireta) e o ELISA. Além disso, pode-se recorrer à pesquisa direta de células do parasita no Sistema Retículo Endotelial (SRE), que podem ser realizados através do sangue, medula óssea ou baço, apresentando este último maior sensibilidade, que chega a 95%. Entretanto, o método laboratorial mais sensível é o PCR, que consiste na extração de DNA do parasita, sendo sua sensibilidade superior a 95%. (BOELAERT, 2014)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com Leishmaniose Visceral internados no Hospital Universitário de 2016 a 2018.

3.2Objetivos específicos:

3.2.1 Expor dados clínicos e laboratoriais da doença nos dias 0,7,14,21,30,60,90 e 180 após início do tratamento; relacionando os dados mais relevantes com as descrições disponíveis na literatura.

3.2.2 Fazer uma revisão de literatura sobre o tema

3.2.3 Avaliar a frequência de complicações relacionados a doença: desenvolvimento de infecção secundária, Neutropenia Febril e Síndrome Hemofagocítica .

3.2.4 Determinar a taxa de letalidade da doença.

3.2.5 Descrever o uso de diferentes modalidades medicamentosas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma série de casos, constituindo um estudo prospectivo descritivo; no qual foram avaliados 60 pacientes entre 2016 e 2018, internados no Hospital Universitário de Sergipe devido a suspeita ou confirmação prévia do quadro de Leishmaniose Visceral. A partir da suspeita clínica endossada, foi realizada anamnese e exame físico seguindo o parâmetro de uma ficha padronizada para saber quais os sintomas e sinais em diferentes momentos da doença; a saber: hepatoesplenomegalia, astenia, febre, perda de peso, anorexia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, epistaxe, sangramento, mucosas hipocoradas, icterícia, edema e ascite. Esse questionário foi aplicado em dias específicos seguidos do início do tratamento medicamentoso empregado, chamados:

D0: antes do início tratamento; D7: sete dias após início do tratamento, D14: catorze dias após início do tratamento, D21: vinte e um dias após início do tratamento, D30: trinta dias após o início do tratamento, D60: sessenta dias após início do tratamento, D90: noventa dias após o início do tratamento; e D180: cento e oitenta dias após o tratamento.

Além disso, no D0 foi coletado aspirado de medula óssea de pacientes com LV para realização de testes diagnósticos de mielograma e mielocultura. Registrou-se, conjuntamente, a forma de tratamento de cada paciente, especificando duração e tipo de medicação utilizada.

Nas datas da avaliação realizada com aplicação dos questionários, foram coletadas amostras sanguíneas para a realização de hemograma, lipidograma, enzimas de função hepática, função renal, ferritina e eletrólitos.

Para a realização deste estudo, foi solicitada autorização prévia dos pacientes através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias (vide Anexo I). Este projeto também obteve autorização do Comitê de Ética do HU/UFS sob o código CAAE-0123.0.107.000-11.

Os critérios diagnósticos para confirmação da doença utilizados para inclusão de pacientes na pesquisa foram os preconizados pelo Ministério da Saúde : quadro clínico compatível com LV (febre, hepatoesplenomegalia, anemia); sorologia positiva para Calazar ou teste rápido rK39 positivo, mielograma ou cultura para *Leishmania* do aspirado de medula óssea positivos.

Critérios de cura: indivíduos que realizaram tratamento preconizado para a Leishmaniose Visceral e que tiveram redução de 2/3 do tamanho inicial baço, melhora do estado geral e dos padrões hematológicos e cessação da febre, por 180 dias, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. O critério de exclusão constituiu-se na presença de quaisquer doenças associadas, agudas ou crônicas, especialmente em portadores de AIDS, bem como pacientes usuários de imunossupressores.

A partir dos dados coletados, foi feita uma planilha com a evolução de todos os critérios estabelecidos para os pacientes analisados, com objetivo de obter dados estatísticos relevantes. Pacientes que após 180 dias de tratamento não tiveram nenhum sinal ou sintoma característico da doença tiveram alta da pesquisa. A tabela 2 denota o cronograma do projeto com as datas mais relevantes para o curso deste trabalho.

Tabela 2. Cronograma do projeto

ATIVIDADES	ANO					
	2018					2019
	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	
Atualização Bibliográfica	X					X
Entrevistar pacientes, colher anamnese e exame físico, solicitar exames complementares	X	X	X	X	X	X
Tabular dados, coletar dados faltantes em prontuários e avaliar novos pacientes	X	X	X	X	X	X
Análise dos dados						X
Participação em Congressos e Reuniões Científicas						X
Redação do artigo						X

5 RESULTADOS

A partir da análise dos dados coletados, foram construídos as tabelas e os gráficos a seguir, que denotam a evolução dos sintomas desenvolvidos pelos pacientes, além de achados laboratoriais relevantes para traçar o perfil clínico-epidemiológico da presente instituição no que concerne à Leishmaniose Visceral.

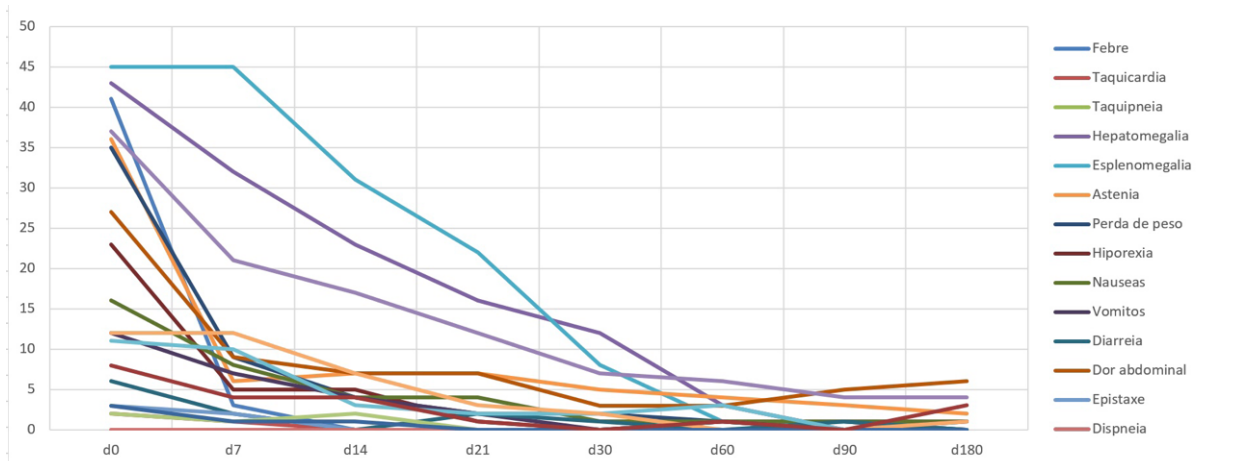
A tabela 3 apresenta o número de pacientes que manifestou os sinais e sintomas avaliados em todos os dias propostos pela pesquisa a partir do início do tratamento: d0, d7, d14, d21, d30, d60, d90 e d180.

Tabela 3. Número de pacientes que mantiveram sinais e sintomas relacionados à doença ao longo do tempo.

Sintomas %	d0	d7	d14	d21	d30	d60	d90	d180
Febre	41	3	0	0	0	0	0	0
Taquicardia	2	1	0	0	0	0	0	0
Taquipneia	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegalia	43	32	23	16	12	3	0	0
Esplenomegalia	45	45	31	22	8	1	1	0
Astenia	36	6	7	7	5	4	3	2
Perda de peso	35	9	4	2	2	1	1	0
Hiporexia	23	5	5	1	0	1	0	0
Nauseas	16	8	4	4	1	1	1	1
Vômitos	12	7	4	2	0	1	0	1
Diarreia	6	2	0	2	1	0	1	0
Dor abdominal	27	9	7	7	3	3	5	6
Epistaxe	3	2	0	0	0	0	0	0
Dispneia	0	0	0	0	0	0	0	0
Sangramentos	2	1	2	0	0	0	0	0
Mucosas hipocoradas	37	21	17	12	7	6	4	4
Icterícia	11	10	3	2	2	3	0	0
Edema	12	12	7	3	2	0	0	1
Ascite	3	1	1	0	0	0	0	0
Adenomegalia	8	4	4	1	0	1	0	3

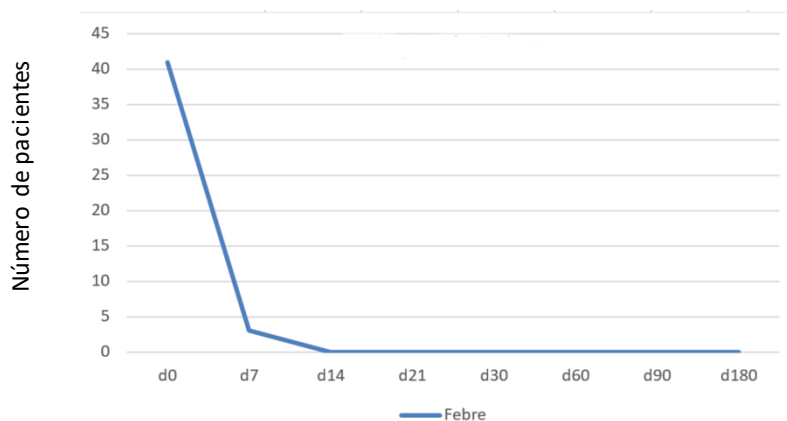
A Figura 3 ilustra a evolução de manifestação desses sinais e sintomas ao longo de todos os dias de avaliação.

Figura 3. Gráfico de evolução dos sinais e sintomas apresentados ao longo da avaliação.



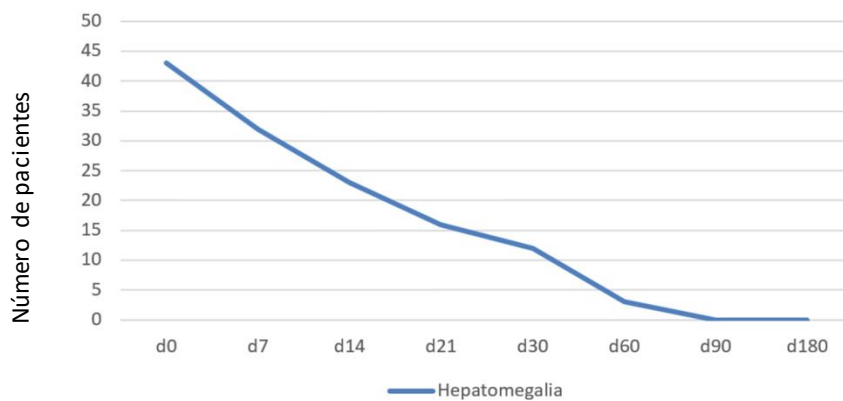
Dos 60 pacientes avaliados por essa pesquisa, apenas 53 foram contabilizados, devido a dados incompletos de 7 pacientes. Deste total de 53 pacientes, 77,4% apresentaram febre, definida como temperatura acima de 37,8° C. Entre os 41 pacientes febris antes do tratamento, a resolução do sintoma se deu aos primeiros 14 dias após tratamento medicamentoso em todos os pacientes. Apenas 3 permaneceram com a febre no sétimo dia de avaliação, sendo que um deles desenvolveu neutropenia febril e foi reinternado por recidiva. A figura 4 apresenta a evolução temporal do número de pacientes febris ao longo dos dias avaliados.

Figura 4. Evolução da Febre ao longo dos dias avaliados



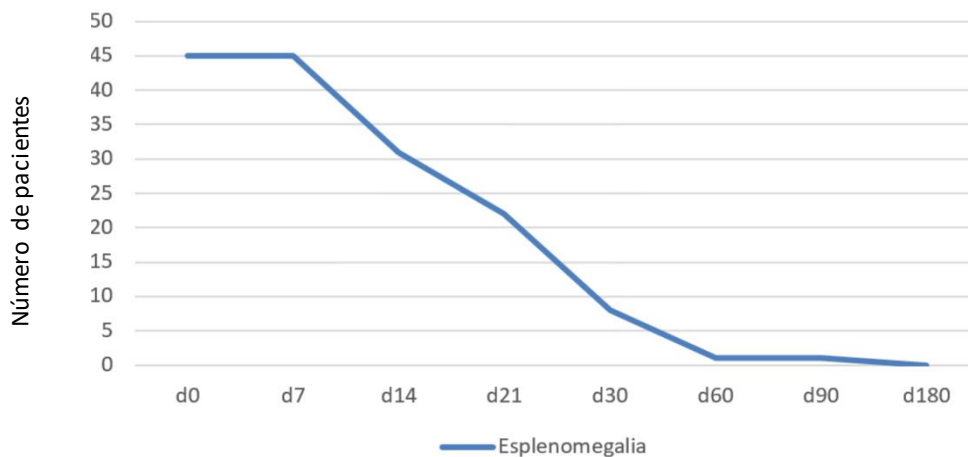
Quanto a hepatomegalia, 43 pacientes avaliados apresentaram este sintoma inicialmente, representando 81,1% dos avaliados. O período de maior redução percentual foi entre d60 e d90, com taxa de remissão de 100% . D30 e d60 também tiveram altas taxas de remissão do sintoma, com 75%. Foi definida como hepatomegalia o fígado com mais de 12 cm à hepatimetria; ou com borda direita palpável abaixo do rebordo costal. Abaixo, é ilustrado graficamente o número de pacientes que apresentaram hepatomegalia nos dias avaliados, na figura 5.

Figura 5. Evolução da presença de hepatomegalia ao longo dos dias



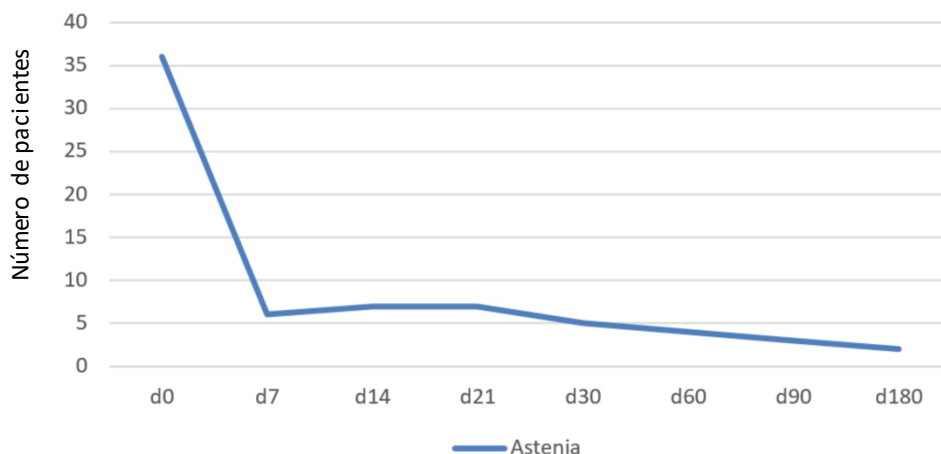
A remissão do quadro de esplenomegalia se deu, na maioria dos casos, entre d7 e d14 e entre d21 e d30 após o tratamento; com 31,1% e 25 %, respectivamente, de taxa de remissão. Inicialmente, 45 pacientes apresentaram esplenomegalia, representando 84,9% do total de avaliados. Foi considerado esplenomegalia baço palpável abaixo do rebordo costal. Este é um dos sintomas mais característicos da leishmaniose visceral, associado a febre e hepatomegalia; e, de acordo com Manual de Leishmaniose Visceral, do Ministério da Saúde, não é necessário que o paciente apresente completa remissão desta visceromegalia para que seja considerado curado; apenas que tenha sido reduzida a medida do baço em 2/3 do seu tamanho inicial. A figura 6 apresenta a quantidade de pacientes que permaneceu com esplenomegalia após cada dia da avaliação.

Figura 6. Evolução da presença de esplenomegalia ao longo do tempo



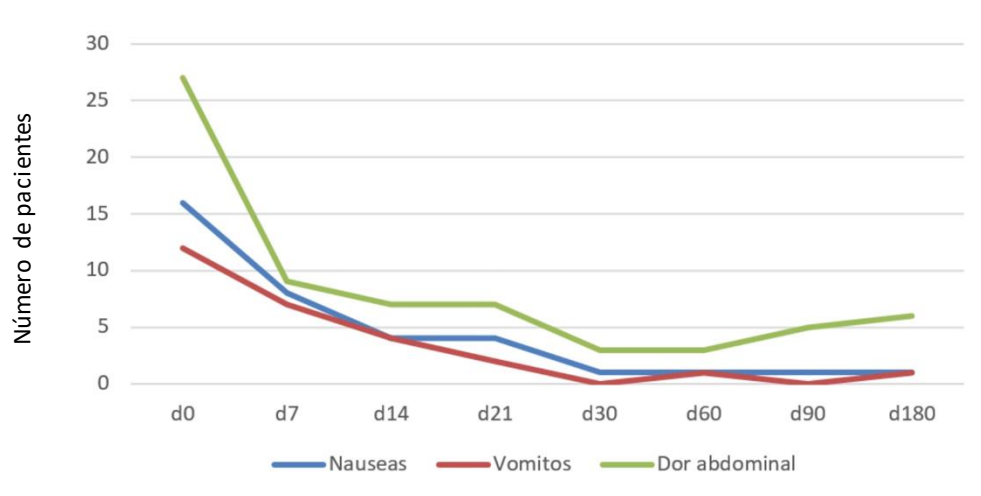
Conforme mostra a figura 7 abaixo, em relação a astenia, 67,92% dos pacientes apresentaram o sintoma, que teve maior remissão entre d0 e d7, com taxa de 83,3%. Tem-se que este não se apresentou como um bom marcador da remissão da doença, visto que alguns pacientes queixaram-se de fraqueza muscular mesmo após um longo intervalo de tempo sem apresentar o sintoma, entre d60 e d90 e no d180, quando o tratamento já havia sido instituído e os outros marcadores de sinais e sintomas sinalizavam para a cura da Leishmaniose. Dessa forma, para analisar os casos de astenia realmente ligados à doença seria necessário eliminar fatores de confusão.

Figura 7. Evolução da frequência de astenia ao longo do tratamento



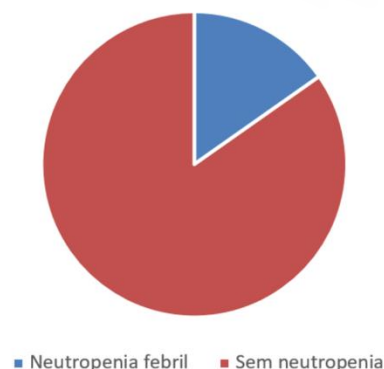
Os sintomas de dor abdominal estiveram presentes em 51% dos pacientes, e náuseas e vômitos em 30,2% e 22,64%, respectivamente. Em 66,7% de todos os casos os pacientes melhoraram desse quadro nos 7 primeiros dias de tratamento. Entretanto, em uma pequena parcela das internações, as dores abdominais acometeram 4 pacientes a partir do d7, indicando possíveis efeitos colaterais já relatados, causados tanto pela Anfotericina B quanto pelo Antimoniato de meglumina. A figura 8 apresenta a evolução da quantidade de pacientes que apresentou náuseas, vômitos e dor abdominal nas datas avaliadas.

Figura 8. Evolução da presença de náuseas, vômitos e dor abdominal durante o tratamento



Conforme ilustra a figura 9, a neutropenia febril foi bastante frequente nos pacientes com Leishmaniose Visceral internados nessa instituição, atingindo 17% dos pacientes. O critério para inclusão neste diagnóstico considera o quadro como uma condição associada a doenças graves, nas quais há imunossupressão; convergindo febre (temperatura axilar acima de 37,8 °C) associada a neutropenia (neutrófilos abaixo de 500 ou 1000, em tendência de queda); de acordo com o preconizado pelo Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral (2013)

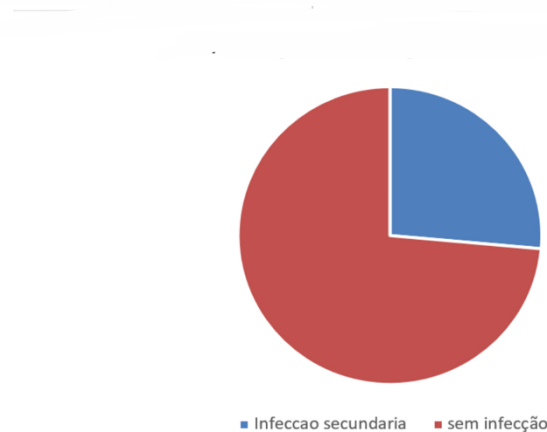
Figura 9. Frequência de Neutropenia Febril nos pacientes



Vinte e seis por cento dos pacientes internados foram diagnosticados com alguma infecção secundária, necessitando do uso de antibióticos. Deste grupo, faziam parte todas as pessoas com

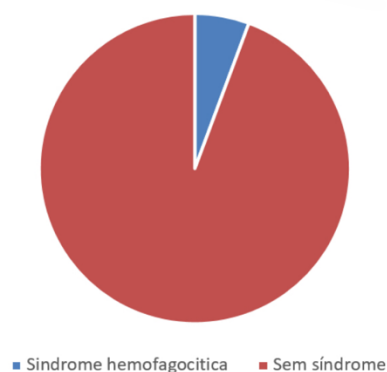
neutropenia febril. A figura 10 ilustra a proporção de pacientes que desenvolveu alguma infecção secundária durante os períodos avaliados.

Figura 10. Presença de Infecção Secundária durante internamento



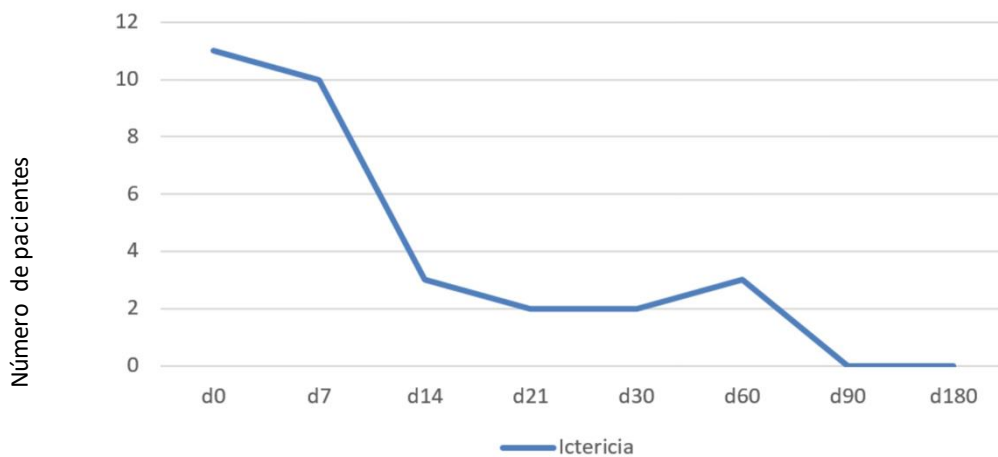
Três dos 53 pacientes internados desenvolveram Síndrome Hemofagocítica(SHF), que consiste em uma resposta exacerbada do sistema imunológico em situações de gravidade clínica. Destes pacientes, um foi a óbito. De acordo com Moura e Simões, *et al* (2017), nos adultos, a SHF é secundária a uma condição predisponente que está na base da desregulação imune, como neoplasia (especialmente hematológica), doenças auto-imunes ou imunodeficiências e/ou a algum fator desencadeante como uma infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária. A figura 11 mostra a porção de pacientes que desenvolveu a SHF em algum momento das avaliações.

Figura 11. Presença de Síndrome Hemofagocítica ao longo do tratamento



Uma porcentagem de 20,75% dos pacientes apresentaram icterícia, que teve sua maior taxa de resolução entre d7 e d14. Uma paciente apresentou reincidência do sintoma entre d30 e d60; desenvolvendo nesse período, síndrome hemofagocítica, que sugeriu mau prognóstico da doença. A figura 12 ilustra o número de casos de icterícia ao longo dos dias do tratamento.

Figura 12. Frequência de Icterícia ao longo do tratamento



A tabela 4 ilustra os achados laboratoriais mais relevantes dos pacientes avaliados neste trabalho. A saber: anemia microcítica- hipocrômica, anemia normocítica-normocrômica, leucopenia, leucocitose, eosinopenia, eosinofilia e inversão da relação albumina/globulina.

Tabela 4. Número de pacientes que apresentaram achados laboratoriais relevantes

Achados laboratoriais	AMH	ANN	Leucopenia	Leucocitose	Eosinopenia	Eosinofilia	Inv. A/G
d0	39	3	38	0	34	4	21
d7	35	3	26	0	16	1	11
d14	34	3	14	0	4	6	8
d21	31	3	10	2	4	6	6
d30	24	3	4	3	4	7	0
d60	17	3	2	0	1	3	0
d90	14	3	1	0	2	5	0
d180	12	3	1	0	0	5	0

Legenda: ANM- Anemia microcítica-hipocromica; ANN: Anemia normocítica-normocromica
Inv. A/G- Inversão da relação albumina/globulina

As tabelas 5 e 6 ilustram, respectivamente, as médias dos valores laboratoriais apresentados em cada dia da avaliação e os desvios-padrão desses valores.

Tabela 5. Valores médios dos dados laboratoriais relevantes dos pacientes em cada dia de avaliação

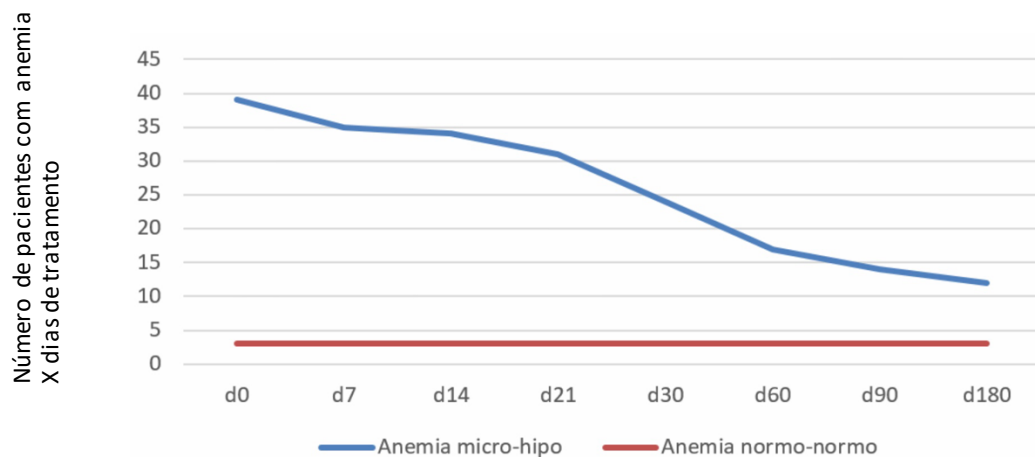
Dias Avaliados	Hemoglobina	Leucocitos	Eosinófilos	Albumina	Globulina
d0	8,52	2742	33,27	2,88	4,16
d7	8,8	3302	42	2,95	3,86
d14	9,63	4412	89	3,31	4
d21	10,45	5255	279,9	3,45	4,74
d30	11,74	6472	344,3	4,1	3,6
d60	12,46	5781	191,1	4,13	3,5
d90	12,97	6375	294,15	4,65	3,4
d180	13,62	6265	295,45	4,37	3,21

Tabela 6. Valores dos desvios padrão dos dados laboratoriais relevantes em cada dia de avaliação

Dias avaliados	Hemoglobina	Leucocitos	Eosinófilos	Albumina	Globulina
d0	1,3	1534	81,8	0,77	1,8
d7	1,23	1772	68,3	0,58	1,56
d14	1,53	1883	157	0,59	1
d21	1,83	3220	347,5	0,64	1,53
d30	1,25	2135	442	0,41	0,5
d60	1,86	2023	203,7	0,46	0,45
d90	1,67	2229	181,5	0,15	0,3
d180	1,31	2398	256,47	0,5	0,75

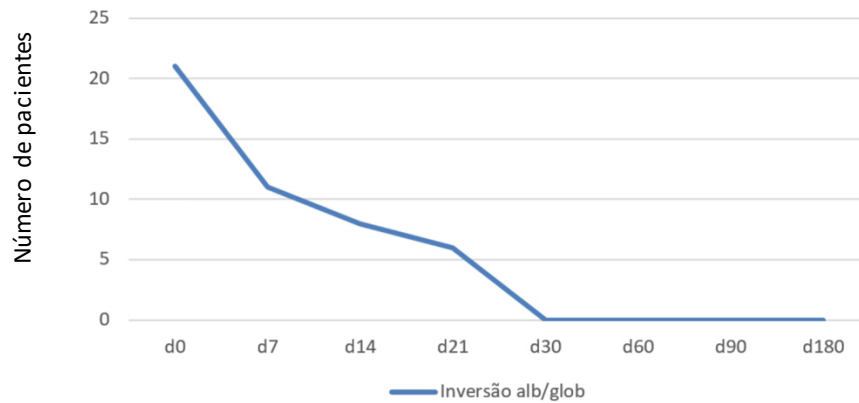
Quanto a anemia, mais de 90% dos pacientes apresentaram o quadro microcítico-hipocrômico, e apenas 3 apresentaram o quadro normocítico-normocrômico. Um paciente iniciou quadro anêmico no d21 de acompanhamento, porém percebe-se que o intervalo entre este período até d30 abrangeu a maior quantidade de pessoas que apresentaram melhora da anemia. A figura 14 ilustra graficamente a comparação entre o número de pacientes com anemia normocítica-normocrômica e microcítica-hipocrômica ao longo dos dias avaliados.

Figura 14. Comparação gráfica entre pacientes que desenvolveram Anemia normocítica-normocromica e microcítica-hipocromica



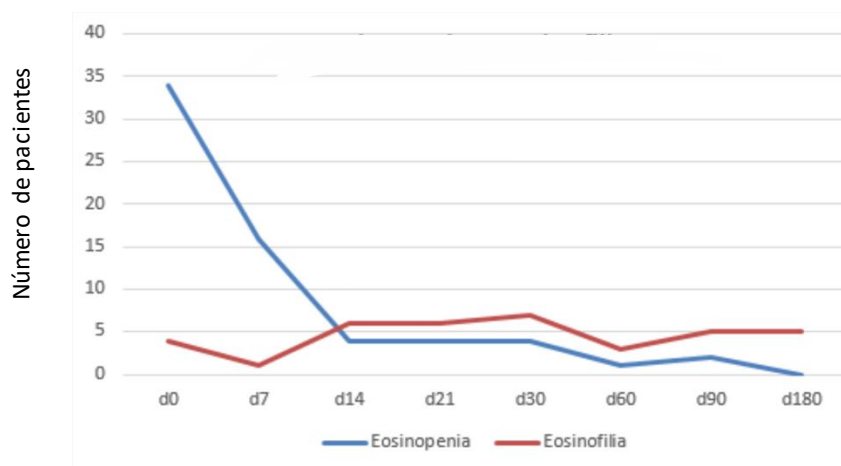
A inversão da relação albumina/globulina é um fenômeno comum a diversas doenças infecciosas, neoplásicas e que envolvem comprometimento hepático. De acordo com Silva e Lopes *et al* (2018), esse achado laboratorial decorre, no caso da Leishmaniose Visceral, de aumento de catabolismo proteico hepático, ao mesmo tempo em que há aumento especialmente das alfa-2-globulinas, que aumentam em vigência de processo infeccioso agudo. Neste estudo, 39,6% dos pacientes desenvolveram o sinal, e notou-se que a maior taxa de remissão foi entre d0 e d7. A partir de d30 do tratamento todos os pacientes já não apresentavam essa relação invertida, indicando recuperação hepática através da normalização dos níveis de albumina. A figura 15 ilustra a evolução dos pacientes que apresentaram inversão dessa relação ao longo do tempo.

Figura 15. Incidência de inversão da relação albumina/globulina ao longo do tratamento.



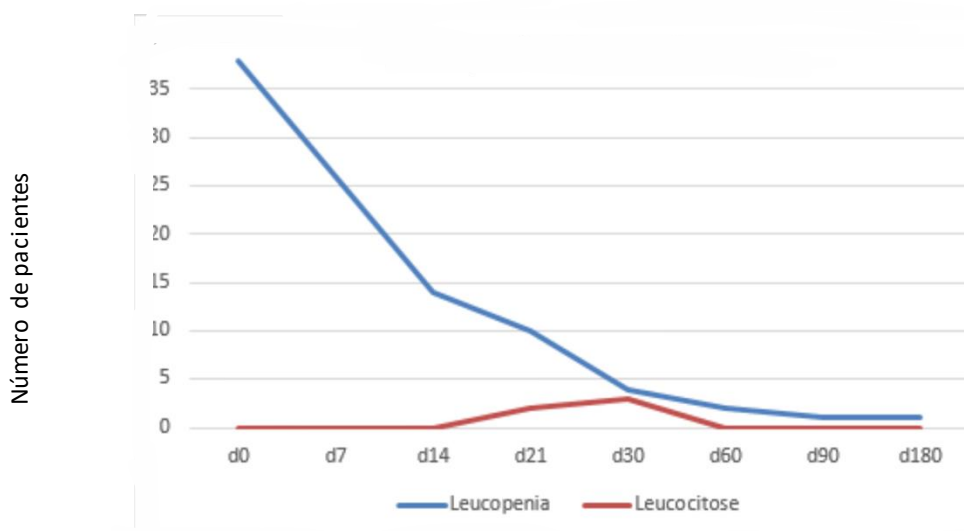
Sessenta e quatro por cento dos pacientes apresentaram eosinopenia no d0, indicando resposta imunológica deficiente; entretanto, após 7 dias do início do tratamento metade dos pacientes normalizaram os índices. Por outro lado, apenas 7,5% dos pacientes apresentaram eosinofilia, percentual que se manteve relativamente estável ao longo do tempo. A figura 16 indica a comparação entre o desenvolvimento desses indicadores nos períodos de avaliação.

Figura 16. Incidência de eosinopenia e eosinofilia nos pacientes.



Em torno de 72% dos pacientes apresentou Leucopenia no d0, taxa que caiu vertiginosamente já no d7 e manteve queda no d14; enquanto a Leucocitose manteve-se praticamente em zero por todo o período avaliado, exceto por 2 e 3 pacientes, nos d21 e d30, respectivamente. Percebe-se grande semelhança com o padrão dos eosinófilos. Na figura 17, tem-se o gráfico de comparação entre os dois índices referentes à variação leucocitária.

Figura 17. Frequência de Leucopenia e Leucocitose



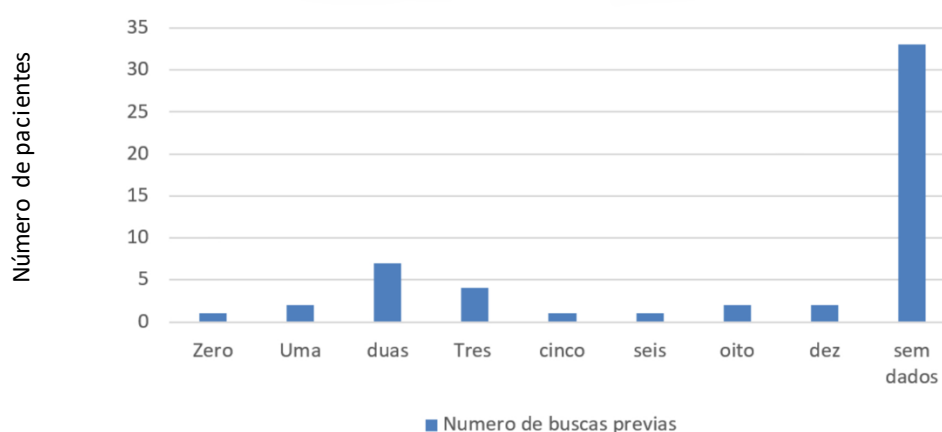
No período estudado, o tratamento mais utilizado para a cura da Leishmaniose Visceral foi a Anfotericina B Lipossomal, utilizada em 20 pacientes; contrariando assim os dados da literatura corrente, que demonstra maior utilização do Glucantime® como principal medicação. A Tabela 5 demonstra as diferentes modalidades medicamentosas utilizadas nos pacientes internados no HU/UFS.

Tabela 7. Diferentes combinações de tratamento utilizadas.

Combinação de tratamento utilizado	Número de pacientes
Anfotericina B lipossomal	20
Antimoniato de meglumina	18
Anfotericina complexo lipídico	2
Anfotericina desoxicolato	0
Anfotericina Lipossomal + glucantime	2
Anfotericina complexo+ B lipossomal	2
Anfotericina desoxicolato+ compl. lipídico	2
Anfotericina desoxicolato+ lipossomal	1
SEM DADOS	6

O número médio de buscas prévias aos serviços de saúde foi de 3 vezes, conforme mostra a figura 19; ilustrando a demora dos pacientes em receber um diagnóstico e tratamento adequados através do número de vezes que buscaram um serviço de saúde até serem internados no HU. Essa situação leva a refletir sobre a ineficiência dos serviços de porta de entrada na atenção primária e urgência do estado no diagnóstico precoce da Leishmaniose Visceral; suscitando a necessidade de recorrer a atenção terciária para o cuidado destes pacientes. A figura 18 ilustra o número de buscas prévias dos pacientes aos serviços de saúde.

Figura 18. Número de buscas prévias aos serviços de saúde



6 DISCUSSÃO

No presente estudo, a partir da avaliação de 53 pacientes no período de 2016 a 2018, conclui-se que 68,3% por cento eram do sexo masculino e 31,7% eram do sexo feminino. Em estudo descritivo de Goes e Melo *et al* (2012), no período de 1999 a 2008, foram notificados à vigilância sanitária 192 casos autóctones de LV humana, somente em Aracaju, sendo 63,5% do gênero masculino. Outras literaturas, como Cardim *et al* (2016), também reforçam a maior prevalência da doença no sexo masculino.

A idade média dos pacientes internados foi de 28,84 anos, índice divergente das estatísticas gerais da cidade. O estudo de Goes e Melo afirma que, naquele período, crianças entre 1 e 4 anos foram mais acometidas (29,2%), percebendo-se a vulnerabilidade desta faixa etária; seguidas de adultos entre 20-29 anos (15,6%) e de crianças entre 5-9 anos (15,1%). No presente estudo, a faixa de idade mais acometida foi de 20 a 29 anos, representando 17% dos pacientes avaliados, seguidos pelos pacientes entre 1 a 4 anos, com 13,2% do total de internados.

A letalidade foi de 1,9%, visto que apenas um paciente foi a óbito, aos 26 anos de idade, devido a complicações imunológicas associadas a neutropenia febril. A letalidade geral, nos estudos de Goes e Melo foi de 8,9%, sendo mais acentuada em pessoas entre 60 a 69 anos (60%). Segundo Cardim *et al*, (2016); Ortiz e Anversa (2015), em ambos os sexos houve aumento na taxa de letalidade na região nordeste, sendo que no sexo masculino aumentou em 14,37% e o sexo feminino aumentou 21,10% entre os dois períodos analisados no estudo; de 2008 a 2012 e 2013 a 2017. O sexo masculino é mais acometido pela LV, inclusive em sua forma fatal, possivelmente devido a condições ocupacionais por maior exposição da área corporal. Segundo Gusmão e Brito *et al*(2014), acredita-se que a doença esteja aumentada no sexo feminino – tanto em número de casos quanto de óbitos - em relação a décadas anteriores pelo fato de as mulheres ganharem espaço no mercado de trabalho e, por isso, aumentarem a exposição ao vetor da doença.

A febre predominou em 77,4% dos avaliados e a esplenomegalia em 84,9%. A fraqueza esteve presente em 67,9% dos pacientes, enquanto a perda de peso afetou 66% dos pacientes. Já a hepatomegalia afetou 88,1% dos pacientes. Não foram obtidos achados importantes de linfonodomegalias; sendo excluídas aquelas que normalmente situam-se em cadeia submandibular e não costumam ter correlação com a doença. Ainda de acordo com estudos de Goes e Melo *et al* (2012) a sintomatologia mais frequente nos casos notificados em Aracaju de 2008 a 2017 foi febre (95,8%), seguida de esplenomegalia (83,2%), emagrecimento (78,2%), sensação de fraqueza (76,5%), hepatomegalia (68,1%) e tosse (52,1%). Achados com linfadenomegalia, comuns na Índia e no Sudão, não foram descritos nesses casos estudados, assim como em outros estudos realizados no Brasil, tal como descrito por Costa e Saldanha *et al* (1995); e Taül e Cavalcante *et al* (2008). Dessa forma, percebe-se

semelhança clínica entre os dados deste e de outros estudos, corroborando os sintomas de febre, esplenomegalia, hepatomegalia e astenia como principais marcadores da doença.

A incidência de febre no presente estudo foi a que mais divergiu dos trabalhos descritos na literatura. Em trabalho de Gomes e Costa *et al* (2009), um estudo de uma série de 51 casos no município de Montes Claros- MG demonstrou uma prevalência de 96,1% de pacientes febris ao receberam o diagnóstico; enquanto neste foi verificado percentual de apenas 77,4% no d0. Isso pode ser atribuído àqueles pacientes que chegaram no hospital já sem febre, porém desenvolveram o sinal anteriormente e este ou não foi relatado pela família ou não foi devidamente aferido no primeiro atendimento em âmbito primário. Também de acordo com o Ministério da Saúde, este é o sintoma mais comum da doença; afirmando a prevalência de febre em mais de 90% dos casos no Brasil de Leishmaniose Visceral no ano de 2017. Outros trabalhos, realizados com pacientes pediátricos, com *n* médio de 300 como o de Rey (2005), Braga (2007) e Pedrosa (2004), corroboram o percentual de febre nos pacientes em torno de 90%.

Dezessete por cento dos pacientes avaliados apresentaram neutropenia febril. De acordo com Hughes(2002) e Freifeld (2011), corroborados pela Infectious Diseases Society of America (IDSA), neutropenia febril é definida como temperatura oral isolada maior ou igual a 38,3°C ou maior ou igual a 38,0°C por 1 hora ou mais, associada a contagem absoluta de neutrófilos menor que 500/mm³, ou menor que 1.000/mm³ com previsão de queda para menos de 500/mm³ nas 24 a 48 h subsequentes . De acordo com Ribeiro *et al* (2011), frequentemente a neutropenia é encontrada no decurso da avaliação de uma infecção aguda, sendo na maioria dos casos secundária à própria infecção e não causa dela.

Costa e Werneck *et al* (2010) relataram em estudo com 396 pacientes cinco fatores de risco que foram únicos para morte por infecção bacteriana secundária à LV: desnutrição, estertores pulmonares, anemia grave, neutropenia absoluta grave e número de leucócitos aumentados. Outros seis fatores foram exclusivos para morte por sangramento: icterícia, neutropenia relativa grave, trombocitopenia grave, lesão hepática, insuficiência renal e maior carga de parasitas na medula óssea.

Neste estudo, 66% dos pacientes que tiveram neutropenia febril necessitaram tratamento com Anfotericina B Lipossomal, e todos eles tiveram tempo de internação maior que o mínimo

necessário para administrar a medicação para controle de sintomas , que normalmente é de sete dias. Deste grupo também fez parte o paciente que foi a óbito, falecendo após o décimo dia de internação. Além da neutropenia, ele também apresentou insuficiência hepática, insuficiência renal, anemia grave e Icterícia, corroborando os estudos relatados.

Conforme Prasad (2009), a Leishmaniose Visceral pode evoluir para formas graves com distúrbios hematológicos expressivos incluindo: pancitopenia, hemólise, fibrinólise, entre outros achados. No presente estudo, os casos de pancitopenia preencheram os critérios de gravidade da doença e cursaram com Neutropenia Febril.

De acordo com Neves (2005), a medula óssea é em geral encontrada com hiperplasia e densamente parasitada. A eritropoiese e granulopoiese são normais no início do processo infeccioso e durante as fases mais adiantadas da infecção, ocorre desregulação da hematopoiese, caracterizada pela diminuição da produção celular, com reflexo no quadro hematológico em períodos sucessivos. Dessa forma, na LV observa-se diminuição significativa das três séries de células sanguíneas, caracterizando-se por anormalidades comuns na doença que são: anemia, leucopenia e trombocitopenia.

Noventa por cento dos pacientes apresentaram o quadro microcítico-hipocrômico da anemia. Conforme Dilber e Erduran (2002), entre as alterações hematológicas presentes na série vermelha, destaca-se a anemia multifatorial, cuja causa inclui sequestro esplênico e destruição de eritrócitos, bloqueio de produção na medula, hemorragia, hemólise, mecanismos imunes, infecções concomitantes como as parasitoses e carência nutricional; tal como deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12. Braga (2007) mostra em seus resultados que a anemia foi o achado mais comum, geralmente associada à microcitose e hipocromia- corroborando este estudo - e sinalizando para a provável contribuição da carência de ferro e outros micronutrientes e possíveis parasitoses; fatores característicos de uma população típica de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento.

Segundo Saeed apud Abreu (2008); infecções, hemorragias e anemia grave são responsáveis pela maioria das mortes por LV, e o retardo no diagnóstico, a baixa idade e a desnutrição são implicados como importantes fatores que contribuem para o óbito. Convém, dessa forma, destacar que a anemia grave deve ser considerada um dos fatores mais importantes na vigilância

e manuseio dos pacientes com LV, inclusive com transfusão de hemácias, quando necessário. Dois pacientes deste estudo necessitaram de transfusão sanguínea devido a essas complicações hematológicas.

Em torno de 72% dos pacientes apresentou Leucopenia, recuperando a contagem leucocitária em média após 14 dias do início do tratamento. Percebeu-se também grande variação dos dados, conforme mostra o desvio padrão; ilustrando assim a individualidade do marcador laboratorial, que deve ser analisado em relação aos marcos basais de cada paciente. Já a leucocitose manifestou-se em apenas 3 pacientes avaliados. Segundo Duarte e Badaró (2009), na contagem diferencial de leucócitos é frequente a ausência de eosinófilos e basófilos, além de redução considerável de neutrófilos; já que há hiperplasia da série granulocítica e bloqueio de granulócitos na linhagem neutrofílica. A neutropenia seria então decorrente da redução da reserva medular (hipoplasia ou depressão medular), de seqüestro esplênico por conta do hiperesplenismo, de hemofagocitose ou de reações de autoimunidade, caracterizando a leucopenia.

De acordo com Michalick e Genaro (2005), leucopenia e neutropenia menor que 1.500/mm³ são encontradas com grande frequência em pacientes infectados pela *Leishmania chagasi*. A contagem absoluta de linfócitos e monócitos é comumente baixa, porém, em termos percentuais, a contagem total é alta. Os macrófagos ficam aumentados em número e volume, muito parasitados por formas amastigotas; e verifica-se plasmocitose, embora no sangue periférico seja comum níveis baixos de linfócitos B (CD19+), pois estas células produtoras de imunoglobulinas encontram-se sequestradas nos órgãos linfóides. Também é expressiva a plasmocitose, podendo-se encontrar linfocitose discreta.

No presente trabalho, 39,6% dos pacientes desenvolveram inversão da relação albumina/globulina, e notou-se que a maior taxa de remissão foi entre d0 e d7. De acordo com Silva e Lopes *et al* (2018), esse achado laboratorial decorre, no caso da Leishmaniose Visceral, de aumento de catabolismo proteico hepático, ao mesmo tempo em que há aumento especialmente das alfa-2-globulinas, que aumentam em vigência de processo infeccioso agudo. A partir de d30 do tratamento todos os pacientes já não apresentavam essa relação invertida, indicando recuperação hepática através da normalização dos níveis de albumina. De todos os pacientes a apresentarem essa inversão, 21% necessitou tratamento integral com Anfotericina;

e 10,5 % dos pacientes necessitaram trocar a medicação usual, antimoniato de meglumina pela droga de melhor resposta.

De acordo com Mamun e Rasul *et al* (2008), a icterícia pode ser decorrente de uma hepatite provocada diretamente pelo protozoário ou por algum processo imunomediado em pacientes já predispostos. O sintoma pode ser ainda indicativo de anemia hemolítica, como ocorre na Síndrome Hemofagocítica. O estudo sugere ainda que, em algumas localidades, a icterícia aparece com maior frequência do que em outras, sem necessariamente estar associada a um pior prognóstico; porém ainda faltam trabalhos mais consistentes. De todos os pacientes avaliados no HU-UFS, 20,75% desenvolveram Icterícia, sendo que 27,7% destes apresentaram outros sinais de mau prognóstico; além de desenvolverem a Síndrome Hemofagocítica.

Segundo Lima e Melo *et al* (2018), o diagnóstico secundário de Síndrome Hemofagocítica (SHF) a partir da LV requer alto índice de suspeição, sendo potencialmente fatal. De acordo com Júnior e Pietrovicz *et al* (2014), a principal alteração imunológica descrita nestes pacientes tem sido a redução global da função citotóxica, com redução do número e da função das células Natural Killer. A atividade citotóxica de células CD8 também está deficiente. A SHF reativa desenvolve-se em fases iniciais da doença de base e pode ocasionalmente ser a manifestação presente, mas a ocorrência tardia como 14 anos após o diagnóstico da doença de base já foi relatada. Na maioria dos pacientes, a doença primária é clinicamente ativa no início da SHF, mas a síndrome pode também desenvolver-se durante fases quiescentes. Manifesta-se clinicamente por febre persistente com picos maiores que 38,5°C, anorexia, fadiga, perda de peso, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática e, em vários casos, coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Dos três pacientes diagnosticados com esta condição, todos apresentaram os sintomas descritos pela literatura, porém não tiveram o diagnóstico concomitante de Coagulação Intravascular Disseminada. Dois destes três necessitaram de internação em UTI e um foi a óbito. Devido a condição de gravidade destes casos, o tratamento já foi iniciado com a opção medicamentosa mais eficiente, que é a Anfotericina B Lipossomal.

Conforme as Normas e Condutas de Leishmaniose Visceral Grave, do Ministério da Saúde(2006), o tratamento com a Anfotericina garante uma remissão durável; e a terapia

intensificada deve ser considerada em pacientes imunossuprimidos. Associar Imunoglobulina intravenosa mostra benefícios no controle da inflamação e resposta precoce ao tratamento. Uma vez estabelecido o diagnóstico e instituído o tratamento da doença de base, a terapia adjuvante torna-se na maioria das vezes desnecessária. A abordagem agressiva, porém, é justificada e deve ser iniciada antes de diagnósticos finais.

Os tipos de tratamento utilizados para a Leishmaniose foram bastante atípicos em relação ao que é relatado na literatura corrente. De acordo com o Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral (2013), o tratamento a ser primariamente indicado, excetuando casos em que haja insuficiência renal, hepática ou cardíacas de base; é o antimonioato de meglumina. No entanto, na presente instituição foi mais utilizada a Anfotericina B lipossomal como tratamento. É possível notar, através deste estudo, que isso ocorre devido a quantidade de pacientes que desenvolveu complicações ao longo do tratamento com o antimonioato ou que desenvolveu o quadro mais grave da doença, de forma a já ter que iniciar o tratamento com a droga de melhor resposta. Assim, a taxa de óbitos na presente instituição foi muito aquém do observado nos estado devido ao uso mais amplo desta última droga.

De acordo com trabalho de Alvarenga *et al*(2010), em estudo com 76 pacientes internados no Hospital Universitário de Campo Grande, o antimonioato foi a droga de escolha em 63,6% dos casos, enquanto a Anfotericina B representou 36,4% dos tratamentos utilizados. Em contraste, no presente estudo o tratamento somente com Anfotericina somou 46,8% do total de pacientes, enquanto o uso somente de Glucantime® foi utilizado em 38,3% dos doentes. Essa discrepância permite levantar a hipótese de que os casos de Leishmaniose Visceral em Sergipe são mais graves do que em outros estados do Brasil; ou ainda, que a demora do diagnóstico, averiguado pela quantidade de vezes em que foram buscados serviços de saúde, influencia na gravidade da doença e no uso de medicações mais potentes.

Por outro lado, tem-se que economicamente as implicações do uso de Anfotericina B, em particular do tipo lipossomal, são bem sérias. Afinal, o custo do tratamento é cerca de 100 vezes maior que o custo do Glucantime. Segundo estudo de Avaliação Fármaco-Econômica dos Tratamentos para Leishmaniose em Sergipe, de 2018, a alternativa mais custo-eficaz de

tratamento seria a combinação entre Anfotericina B Lipossomal e Antimoniato de Meglumina, considerando que durante todo o tempo de uso das medicações o paciente esteve internado. Entretanto, essa combinação não é protocolada pelo Ministério da Saúde.

No presente trabalho, a taxa de mortalidade foi de apenas 1,9%. Entretanto, esse dado claramente não representa a realidade do estado, visto que trata-se de um serviço terciário, referência no tratamento da LV. De acordo com o SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, entre 2013-2017. Sergipe foi o estado de maior letalidade do país pela doença, com 13,79% de óbitos. Esse fato constata necessidade urgente de medidas para o diagnóstico e tratamento precoces da doença, com medidas sociais de conscientização acerca da transmissão da Leishmaniose, especialmente na atenção básica- que é a porta de entrada mais relevante para a saúde pública.

O Programa de Vigilância e Controle da LV do Ministério da Saúde apontou que a letalidade aumentou de 3,4%, em 1994, para 5,7%, em 2009 no Brasil, o que representou incremento de 67,6%. A letalidade média nos últimos quatro anos foi de 5,8%. Nesse mesmo período, do total de óbitos por LV registrados no país, 1.270 (50,32%) foram registrados na Região Nordeste.

7 CONCLUSÕES E JUSTIFICATIVA

7.1 A importância desta pesquisa foi obter o perfil epidemiológico dos pacientes do Hospital Universitário HU/UFS com vistas a apresentar dados aos órgãos financiadores para melhor planejamento financeiro em relação ao tratamento destes pacientes. Sabe-se que existe uma considerável divergência entre os valores das medicações aqui utilizadas, Anfotericina B lipossomal, Anfotericina Complexo Lipídico e Glucantime. O fato de o Hospital utilizar com maior frequência a medicação de maior custo necessita de justificativa plausível para a sua aquisição, que, de acordo com este estudo, consiste em casos mais complexos, de pior prognóstico, e por vezes negligenciados por níveis mais primários da saúde.

- 7.2 Este trabalho também demonstra a necessidade urgente de maior qualificação dos profissionais da saúde no reconhecimento dos sinais e sintomas para o diagnóstico precoce e prevenção da Leishmaniose, aumentando assim a resolutividade dos casos - melhorando a saúde da população - e reduzindo os custos tanto do Hospital Universitário quanto do Sistema Único de Saúde.
- 7.3 Pacientes que não possuem acesso a serviços de saúde no âmbito da atenção primária - que visa prevenção e diagnóstico precoce - tendem a desenvolver a doença de curso mais grave, necessitando das medicações mais especializadas. Desse modo, o presente estudo sugere falhas nos serviços de saúde e a necessidade urgente de ampliar o diagnóstico precoce da doença, considerando também melhor qualificação dos profissionais no reconhecimento dos sinais e sintomas característicos da LV.
- 7.4 Sugere-se reavaliar a conduta terapêutica utilizada, considerando o uso da combinação de diferentes modalidades medicamentosas.
- 7.5 Por fim, é importante investigar mais profundamente a divergência entre as formas de doença existentes em Sergipe em comparação com outros locais, explorando possíveis formas diferentes de apresentação da doença neste estado que apresentam curso mais grave e fatal, considerando o alto número de pacientes que apresentaram quadros de neutropenia febril e hemofagocitose; fatores que sugerem a relevância de pesquisar a resposta imunológica destes doentes.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, Tuarne Rotti et al. Fatores ambientais associados à ocorrência de leishmaniose visceral canina em uma área de recente introdução da doença no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 1, p. 1-12, 2018.
- ABREU, R. T. Alterações Eritropoéticas e Leucopoéticas na Leishmaniose Visceral Canina. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Ouro Preto/MG, 2008.
- ALVARENGA, Daniel Gomes de et al. Leishmaniose visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 43, n. 2, p. 194-197, Apr. 2010.
- BADARÓ, R.; DUARTE, M.I.S. Leishmaniose Visceral (Calazar). In: Veronesi R, Focaccia R. (eds). *Tratado de Infectologia*, 2a ed., cap. 97, São Paulo: Editora Atheneu; 2002.
- BOELAERT, M.; VERDONCK, K.; MENTEN, J.; SUNYOTO, T.; *et al.* Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD009135.
- BRAGA, A. S. C. “Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005”. 2007. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Leishmaniose visceral grave: normas e condutas* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
- CARDIM, Marisa Furtado Mozini et al. Visceral leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil: spatial and space-time analysis. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 50, 48, 2016.
- CARVALHO, E. M.; et al. Immunologic markers of clinical evolution in children recently infected with *Leishmania donovani* chagasi. *J. Dis. Infect.*, v. 165, n. 3, p. 535-40, 1992.
- ÇELIK, Ü. et al. Immune Hemolytic Anemia in Association with Visceral Leishmaniasis. *J. Pediatr. Inf.*, 1: 36-8, 2007.
- CHAPPUIS, F.; et al. Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*, v. 5, n. 11, p. 873-882, 2007.
- COSTA, A. S. A.; et al. Cytokines and visceral leishmaniasis: a comparison of plasma cytokine profiles between the clinical forms of visceral leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 107, n. 6, p. 735-739, 2012.

COSTA JML, COSTA GMC, SALDANHA ACR, NASCIMENTO MDSB, ALVIN AC, BURATTINI MN, SILVA AR. Leishmaniose visceral no Estado do Maranhão, Brasil: a evolução de uma epidemia. *Cad Saúde Pública* 1995; 11(2): 321-4

COSTA, Carlos Henrique Nery et al. A leishmaniose visceral grave é uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica? Um estudo caso-controle. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 43, n. 4, p. 386-392. Agosto de 2010.

DILBER, E.; ERDURAN, E.; ISIK, Y. Visceral leishmaniasis and Coombs' positive hemolytic anemia: a rare association in an infant treated with liposomal amphotericin B. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 44: 354-356, 2002.

DUARTE M. I. S.; BADARÓ, R. S. Leishmaniose visceral. In: FOCACCIA, R. et al. Veronesi: Tratado de Infectologia. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. v.2, p. 1254-79.

FELIPE, Ilana Mirian Almeida et al. Leishmania infection in humans, dogs and sandflies in a visceral leishmaniasis endemic area in Maranhão, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 106, n. 2, p. 207-211, Mar. 2011.

FREIFELD AG, BOW EJ, SEPKOWITZ KA, BOHECK MJ, ITO JI, MULLEN CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.

GOES, Marco Aurélio de Oliveira; MELO, Cláudia Moura de; JERALDO, Verônica de Lourdes Sierpe. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 298-307, Junho de 2012.

GOMES, L.M.X; COSTA, W.B *et al.* Características clínicas e epidemiológicas da leishmaniose visceral em crianças internadas em um hospital universitário de referência no norte de Minas Gerais, Brasil. *Rev. Brasileira de Epidemiologia*. V 12(4): 549-555, 2009.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GUIMARÃES-E-SILVA, A. S.; SILVA, S. O.; SILVA R. C. R.; PINHEIRO, V. C. S.; REBÊLO, J. M. M.; MELO, M. N. Leishmania infection and blood food sources of phlebotomines in an area of Brazil endemic for visceral and tegumentary leishmaniasis. *PLoS One*, v. 12, n. 8, p. e0179052, Aug 24, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0179052. eCollection 2017.

GUSMÃO, J.D.; BRITO, P.A.; LEITE, M.T.S. Perfil epidemiológico da Leishmaniose Visceral no norte de Minas Gerais, Brasil, no período de 2007 a 2011. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 38, n. 3, p. 615-624, 2014.

HEMORIO. Leucopenia: Orientação Básica aos pacientes e familiares, 2014. Disponível em: <<http://www.hemorio.rj.gov.br/html/pdf/Manuais/Leucopenia.pdf>> Acesso em 22/03/2019.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. *Lancet*, v. 354, n. 9185, p. 1191-1199, 1999.

HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP, BOW EJ, BROWN AE, CALANDRA T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51.

JAMAL, F.; et al. Identification of *Leishmania donovani* antigen in circulating immune complexes of visceral leishmaniasis subjects for diagnosis. *PLoS One*, v. 12, n. 8, p. e0182474, Aug 18, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0182474. eCollection 2017.

IE, J.M.L;DIGIERI, A.L; *Et al.* A leishmaniose visceral ainda deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalia febril? Revisão bibliográfica e relato de caso. *Rev Soc Bras Clin Med*.Vol 15(2):116-9, 2017.

LANOTTE, G., RIOUX, J. A., MAAZOUN, R., PASTEUR, N., PRATLONG, F. & LEPART, J. (1981). Application de la méthode numérique à la taxonomie du genre *Leishmania* Ross, 1903. A propos de 146 souches originaires de l'Ancien Monde. Utilisation des allozymes. Corollaires épidémiologiques et phylétiques. *Annales de Parasitologie Humaine et Comparée* 56, 575–592.

LOPES, E.G.P. et al . Distribuição temporal e espacial da leishmaniose visceral em humanos e cães em Belo Horizonte-MG, 1993 a 2007. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte , v. 62, n. 5, p. 1062-1071, Outubro 2010 .

MEDINA;COLORADO, A. A.; et al. Splenic CD4+ T Cells in Progressive Visceral Leishmaniasis Show a Mixed Effector-Regulatory Phenotype and Impair Macrophage Effector Function through Inhibitory Receptor Expression. *PLoS One*, v. 12, n. 1, p. e0169496, Jan 19, 2017.

MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O. Leishmaniose visceral Americana. In: NEVES, D. P. *Parasitologia humana*. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de vigilância e controle da Leishmaniose visceral In: *Epidemiológica DdV*, editor. Brasília: Ministério da Saúde, p. 120, 2003.

MISSAWA, Nanci Akemi et al . Evidência de transmissão de leishmaniose visceral por *Lutzomyia cruzi* no município de Jaciara, Estado de Mato Grosso, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 44, n. 1, p. 76-78, Feb. 2011.

MOURA, Teresa Souto et al . Síndrome Hemofagocítica: Um Suspeito a Considerar. *Medicina Interna, Lisboa* , v. 24, n. 2, p. 128-132, jun. 2017 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-671X2017000200012&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 maio 2019.

NEVES, D. P. *Parasitologia dinâmica*. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

NICOLLE, C. J. 'Sur trois cas d' infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisia'. Archives du Institute Pasteur de Tunisia, 3, pp. 1-26, 1908.

ORTIZ, Rafael Carneiro; ANVERSA, Laís. Epidemiologia da leishmaniose visceral em Bauru, São Paulo, no período de 2004 a 2012: um estudo descritivo. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 24, n. 1, p. 97-104, Mar. 2015.

PEDROSA CMS, ROCHA EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004 jul-ago;37(4):300-4.

PETROVIC Z, Bordjoski A, SAVIN Z. Les résultats de recherches sur le réservoir de Leishmania donovani dans une région endémique du Kala-azar. Proceedings of the 2nd European Multicolloquy of Parasitology; 1975; pp. 97-98.

PRASAD, R., MUTHUSAMI, S., PANDEY, N. et al. Indian J Pediatr (2009) 76: 843. <https://doi.org/10.1007/s12098-009-0148-4>.

RASHID, AKM & MAMUN, ABDULLAH & RASUL, CHOULDHURY & HOSSAIN, MUKTER. (2008). Jaundice in Pediatric Visceral Leishmaniasis (Kala-azar) Patients. Journal of Medicine. 8. 10.3329/jom.v8i1.1374.

REY, Luís C. et al. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre, v. 81, n. 1, p. 73-78, Feb. 2005. 2019. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1286>.

RIBEIRO DE JESUS, A.; ALMEIDA, R. P.; LESSA, H.; BACELLAR, O.; CARVALHO, E. M. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. J. Braz. Med Bio Reserch, v. 31, n. 1, p. 143-8, 1998.

RODRIGUES, V.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; LAFORGE, M.; SILVESTRE, R.; ESTAQUIER, J. Regulation of immunity during visceral Leishmania infection. Parasit Vectors, v. 9, p. 118, Mar 1, 2016. doi: 10.1186/s13071-016-1412-x.

SAHA, S.; MONDAL, S.; BANERJEE, A.; GHOSE, J.; BHOWMICK, S.; ALI, N. Immune responses in kala-azar. Indian J Med Res, v. 123, n. 3, p. 245-266, 2006.

SANTOS, J.L.A; SILVA, C.S.; ALMEIDA, R.P. Avaliação Farmacoeconômica dos Tratamentos para Leishmaniose Visceral no Estado de Sergipe. Anais do Congresso Brasileiro de Custo, 2018. Disponível em: <<https://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/download/4521/4522>>. Acesso em 15/04/2018.

SANTOS, T. A.; et al. Anti-parasite therapy drives changes in human visceral leishmaniasis-associated inflammatory balance. Sci Rep, v.7, n. 1, p. 4334, Jun 28, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-04595-8.

SINAN. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. In: Saúde. Md, editor. 2011.

SENA, V.O.S.; Fatores associados ao óbito por Leishmaniose Visceral em Hospital Público de Referência no estado do Piauí. Publicação da Escola Nacional de Saúde Sergio Arouca.

Fundação Osvaldo Cruz, 2015. Disponível em :<
<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/14051/1/8.pdf>> Acesso em 13/08/2019.

SILVA, Fabiana de Oliveira Lara et al. *Rattus norvegicus* (Rodentia: Muridae) Infected by *Leishmania* (*Leishmania*) *infantum* (syn. *Le. chagasi*) in Brazil. *BioMed Research International* Volume, 2014, Article ID 592986, 7 p.

SILVA, M. P. M. et al. Fatores de risco associados ao óbito por leishmaniose visceral no Estado do Maranhão. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL 54., 2018, Olinda, Pernambuco... Olinda, Pernambuco: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2018. 1 p. pôster.

SINGH, O. P.; et al. Reassessment of Immune Correlates in Human Visceral Leishmaniasis as Defined by Cytokine Release in Whole Blood. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 19, n. 6, p. 6961–966, 2012.

STAGER, S.; SMITH, D. F.; ANDKAYE, P. M. Immunization with a recombinant stage-regulated surface protein from *Leishmania donovani* induces protection against visceral leishmaniasis. *J. Immunol*, v. 165, p. 7064–7071, 2000.

STEVERDING, D. The History of Leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2017 Feb 15;10(1):82. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202044>>. Acesso em 05/01/2019.

TAVARES, L. M. S. A.; TAVARES, E. D. Incidência, distribuição geográfica e aspectos ambientais das áreas endêmicas da Leishmaniose Visceral em Sergipe. In: *Sus IE*, editor. p. 47-52. 1999.

WHITE, A. C. JR.; CASTES, M.; GARCIA, L.; TRUJILLO, D.; ZAMBRANO, L. *Leishmania chagasi* antigens recognized in cured visceral leishmaniasis and asymptomatic infection. *J Am Med Trop Hyg*, v. 46, n. 2, p. 123-31, 1992.

WHO 2010. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva, Mar 22-26.

WHO 2016. Epidemiological situation of Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.who.int/gho/en/>>. Acesso em 01. Jul 2019.

WHO 2018. Leishmaniosis: Informe Epidemiológico das Américas. Informe de Leishmaniose número 6, Fevereiro de 2018. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5> Acesso em: 01/03/2019.

9 APÊNDICE

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO
JÚNIOR

Rua Claudio Batista s/n, Bairro Palestina

Fone (79) 3218-1805

E-mail: cephu@ufs.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do projeto: Interação entre os agentes infecciosos e
Hospedeiros na Patogênese da Leishmaniose Visceral

NOME DO PACIENTE:_____

Número do Projeto:_____

Investigador Principal: Roque Pacheco de Almeida, Hospital Universitário da
UFS, Aracaju-Sergipe-Brasil.

Este documento explica um estudo da pesquisa e pede a sua permissão para o(a) senhor(a) ou seu (sua) filho(a) participar dessa pesquisa. Se o(a) senhor(a) for pai/mãe ou guardião de uma

criança abaixo de 18 anos, que foi convidado a participar dessa pesquisa, a palavra “você” neste documento se refere ao seu filho. Ao final da explicação, pediremos ao senhor(a) para assinar esse documento, caso concorde em participar desta pesquisa.

Convite e Objetivo:

Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo objetivo é identificar pessoas que têm Leishmaniose na medula óssea ou baço para estudar a doença chamada Calazar ou Leishmaniose Visceral. Após lhe ser explicado o que contém neste documento, você pode perguntar tudo sobre a pesquisa a seu médico. Todos os pacientes com Leishmaniose Visceral diagnosticados nos Hospital Universitário estão sendo convidados a participar deste estudo. Caso decida fazer parte dessa pesquisa, você será solicitado a assinar este consentimento. Aproximadamente 100 pessoas participarão deste estudo.

Participação Voluntária:

Sua participação é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir da participação do estudo a qualquer momento. Sua recusa em participar ou desistir de participar não afetará de modo algum qualquer tratamento que você estiver recebendo no Hospital Universitário

Finalidade do estudo: Este estudo visa determinar a resposta imune do paciente ao parasita e identificar fatores envolvidos na resistência de alguns pacientes ao tratamento com antimonial(Glucantime®) ou Anfotericina B.

Procedimentos: Caso voce aceite participar do estudo, um questionário será feito para saber onde você mora, sua ocupação e seus hábitos. Um médico ou estudante de medicina o examinará para ver as características de sua doença. Você realizará os exames que já são utilizados de rotina para o diagnóstico da doença, como exame de sangue (sorológico), teste cutâneo e aspiração da medula óssea e/ou baço com seringa e agulha para cultura do parasita que causa a doença. Além disso, seu sangue será utilizado para avaliar a resposta imune frente a antígenos do parasita que causa a doença, avaliar a resposta imune frente a antígenos do parasita, avaliar se o parasita isolado da medula óssea é resistente aos medicamentos e ao óxido nítrico e também sequenciar DNA/RNA de suas células a fim de identificar possíveis

marcadores genéticos que são responsáveis pelo surgimento da doença. A participação nessa pesquisa não impede você de participar de outra pesquisa, contanto que não mude o tratamento que vai receber.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial, sendo apenas compartilhada entre outros membros da equipe médica do Comitê de Ética do Hospital Universitário. Embora os resultados obtidos neste estudo sejam publicados, não haverá na apresentação desses resultados meios que possam identificar os participantes. Suas fichas clínicas e resultados de exames poderão também ser vistos pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário. Fotos suas poderão ser mostradas em público sem identificar você e protegendo partes íntimas.

Análise de Riscos e Benefícios: Todos os exames coletados são parte da rotina utilizada para o diagnóstico de Leishmaniose, os quais você faria mesmo se não participasse deste estudo, exceto pelo sangue coletado com objetivo de determinar resposta imune; porém esse processo não acarreta nenhum risco fora aqueles causados por exames de sangue de rotina. A retirada de sangue pode causar dor no local da punção com agulha e raramente pode ocorrer sangramento ou formação de hematoma. O exame de medula óssea também é rotineiro e não causa riscos iminentes. Porém, ocorrendo complicações, os médicos do projeto e do hospital cuidarão de você. Após o diagnóstico da Leishmaniose, você será tratado com Glucantime® ou Anfotericina B. Este tratamento será acompanhado no Hospital Universitário.

Retorno de benefício para o sujeito e para a sociedade: O melhor conhecimento sobre o tratamento da Leishmaniose Visceral e da resposta imune poderão contribuir no futuro para medidas de controle da doença.

Custos: Você não terá custos na participação deste estudo e nem receberá qualquer pagamento para participar dessa pesquisa. Poderemos contribuir apenas com o seu transporte, caso precise, para comparecer às visitas no ambulatório após alta hospitalar. Caso tenha alguma pergunta acerca desta pesquisa ou alguma intercorrência ocorra, você pode ligar para Dr Roque Pacheco Almeida através do telefone (79)98823-7244. Caso você queira saber alguma coisa como os seus direitos ou do seu filho, como paciente, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário, cujo endereço consta no início deste documento.

Consentimento: Se você leu este consentimento ou lhe foi explicado e você aceita participar deste estudo, favor assinar o nome abaixo. Uma cópia deste documento lhe será entregue.

NÃO ACEITO que o parasita que causa essa doença seja armazenado para estudos futuros sobre Leishmaniose.

ACEITO que o parasita que causa essa doença seja armazenado para estudos futuros sobre Leishmaniose.

Favor assinalar o quadro acima para indicar se deseja ou não manter armazenado o parasita que causa a doença para estudos futuros acerca da leishmaniose.

Assinatura do participante

Data

Nome/Assinatura do pesquisador

Data

Nome/ Assinatura da testemunha

Data